

# 羟乙基吡咯烷酮尿嘧啶的合成

靳立人 谢 泳 施江洪 许炳雄 黄培强

(厦门大学化学系 厦门 361005)

**摘要** 报道了一种新的氮杂核苷类似物: 羟乙基吡咯烷酮尿嘧啶 (8) 的合成。以丁二酐和 2-氨基乙醇为原料, 经酰化、环合、还原及羟甲基化反应制得 1-乙酰氧乙基-5-乙氧基-2-吡咯烷酮 (6), 在四氯化钛存在下与三甲基硅尿嘧啶缩合, 得到乙酰氧乙基吡咯烷酮尿嘧啶 (7), 在氨-甲醇体系中去乙酰基得到目的物: 羟乙基吡咯烷酮尿嘧啶 (8)。

**关键词** 核苷类似物, 吡咯烷酮, 尿嘧啶

**中国图书分类号** O 626 13

新型核苷类似物的设计和合成是寻找新的抗癌和抗病毒活性化合物的一项重要技术手段<sup>[1]</sup>。核苷类似物的研究主要根据核苷的结构特性, 从碱基的改造和糖基的改造两个方面着手。就糖基的改造而言, 已发现的具有生物活性的核苷类似物包括氧杂环、碳环、氮杂环以及开链基等, 其中一些已成为临床药物。我们从糖基改造入手, 合成了一个新的吡咯烷酮型氮杂核苷类似物: 1-(1-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮-5-基) 尿嘧啶, 1-(1-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidone-5-yl)-uracil (8)。

羟乙基吡咯烷酮尿嘧啶 (8) 按图 1 所示合成方法制备。用丁二酸酐酰化 2-氨基乙醇, 再经环合、还原及羟甲基化反应制得 1-乙酰氧乙基-5-乙氧基-2-吡咯烷酮 (6), 化合物 (6) 在四氯化钛存在下与三甲基硅尿嘧啶缩合, 得到乙酰氧乙基吡咯烷酮尿嘧啶 (7), 脱去乙酰基得到目的物 (8)。

第一步酰化反应, 直接采用氨基乙醇与丁二酸酐反应, 虽然氨基和羟基都可能发生酰化反应, 利用两个基团的反应活性差异, 控制在一定条件下, 仅仅使氨基发生酰化。由于内酐在酰化同时产生一个当量的游离酸, 与胺成盐而氨基的反应性降低而可能导致羟基酰化副产物, 因此, 反应中需要二摩尔的氨基醇。按文献 [2] 报道用一般的胺反应时常用二氯甲烷为溶剂, 但氨基乙醇反应时, 生成的盐不溶于二氯甲烷而影响搅拌, 而且也不利于下步的转化, 为此采用二甲基甲酰胺作溶剂, 并且采用将酸酐分批加入氨基乙醇的二甲基甲酰胺溶液可得到满意结果。酰化得到的化合物 (2) 可参照文献 [2] 方法, 直接加入乙酰氯回流关环得到吡咯烷二酮 (4)。但由于我们在酰化时加入过量的氨基乙醇, 氨基乙醇在乙酰氯回流反应条件下生成三乙酰氨基乙醇而影响产物的分离纯化。为此, 将氢氧化钾乙醇溶液加入酰化后的反应液, 将化合物 (2) 转化为钾盐 (3) 在乙醇中析出, 除去过量的氨基乙醇, 再进行环合, 从而方便了产物的纯化处

本文 1998-09-24 收到; 国家自然科学基金资助项目 (29772029) 和教育部优秀青年教师基金资助项目 (无编号)

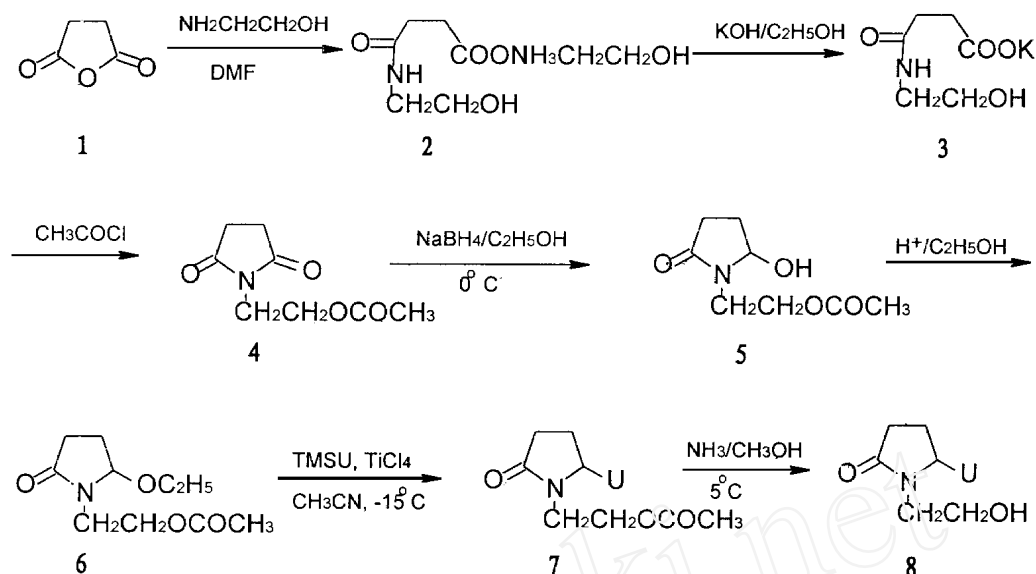


图1 羟乙基吡咯烷酮尿嘧啶 (8) 的合成

Fig. 1 Synthesis of Hydroxyethylpyrrolidonyluracil (8)

理 二酮 (4) 经硼氢化钠乙醇体系的还原得到 5-羟基吡咯烷酮 (5)。该反应需严格控制反应温度与时间, 否则将得到过度还原的开环产物羟基丁酰胺<sup>[3]</sup>。还原得到的 5-羟基吡咯烷酮可以不经纯化处理, 直接在反应体系加入盐酸酸化 pH = 3~4, 可在酸性醇溶液中直接转化为 5-乙氧基吡咯烷酮 (6)。5-乙氧基吡咯烷酮在四氯化钛存在下与三甲基硅尿嘧啶缩合<sup>[4]</sup>, 接着在氨-甲醇溶液中去乙酰基得到目的物 (8)。

采用类似合成方法, 以光活性的苹果酸或酒石酸为起始原料, 我们已成功地合成了光活性多羟基吡咯烷酮型氮杂核苷类似物<sup>[5]</sup>。

## 实 验

<sup>1</sup>HNM R 用 Varian500 型核磁共振仪测定, TMS 为内标, CDCl<sub>3</sub> 为溶剂 (除特殊注明外)。MS (EI or CI) 用 Finnigan GCQ 质谱仪测定, MS (ESI) 用 Finnigan LCQ 质谱仪测定 所用试剂为 AR 级

溶剂纯化处理方法: 乙腈经氯化钙干燥后, 经五氧化二磷回流分馏得到 乙酸乙酯、石油醚 (60~90 ) 经分馏纯化

2, 4-双 (三甲基硅) 尿嘧啶 (TMSU) 按文献 [6] 制备

1- (2-乙酰氧乙基) -2, 5-吡咯烷二酮 (4):

6.04 g (100 mmol) 氨基乙醇溶于 15 mL N, N-二甲基甲酰胺, 室温搅拌下分批将 5 g (50 mmol) 丁二酸酐加入, 控制加入速度以保证内温在 40 以下。搅拌过夜。在充分搅拌下一次性加入 3 g (53 mmol) 氢氧化钾乙醇 (50 mL) 溶液, 数分钟后大量固体析出, 抽滤, 固体用乙醇、乙醚洗涤, 得到白色固体置于 100 mL 圆底烧瓶, 减压室温抽干溶剂。加入 30 mL 乙

酰氯, 加热回流 5 h 减压蒸去过量的乙酰氯 加 40 mL 乙酸乙酯及 20 mL 水, 分去水层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥 过滤, 减压蒸去溶剂, 得到黄色液体 硅胶柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚), 得到淡黄色液体 7.5 g, 收率 81%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz): 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.72 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.80 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.25 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ). MS (CI): 186 ( $M + 1$ ).

#### 5-乙氧基-1-(2-乙酰氧乙基)-2-吡咯烷酮 (6):

2.4 g (13 mmol) 化合物 4 溶于 150 mL 无水乙醇中, 冰浴冷却, 一次性加入 1.44 g (38.9 mmol) 硼氢化钠, 反应过程中每间隔 15 min 加 3~4 滴 2N 盐酸乙醇液 反应 4.5 h 后, 用 2N 盐酸乙醇液调  $\text{pH} = 3\sim 4$ , 再于冰浴搅拌反应 1 h 用 5% 氢氧化钾乙醇液调至中性, 减压浓缩, 用氯仿溶解, 无水硫酸钠干燥 过滤, 减压蒸去溶剂得到粗品 硅胶柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚) 得到 1.8 g 淡黄色液体, 产率 65%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz with COSY): 1.24 (2t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.04, 2.18 (2m, 2H,  $4\text{-CH}_2$ ), 2.30, 2.52 (2m, 2H,  $3\text{-CH}_2$ ), 3.40, 3.74 (2m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.50, 4.14 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14, 4.32 (2m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 5.04 (m, 1H, 5-H). MS (CI): 216 ( $M + 1$ ).

#### 1-(1-(2-乙酰氧乙基)-2-吡咯烷酮-5-基) 尿嘧啶 (7):

1.36 g (6.32 mmol) 化合物 (6) 溶于 28 mL 无水乙腈, 再加入 0.9 g (7.4 mmol) 2,4-双(三甲基硅)尿嘧啶, 冰盐浴冷却至  $-20^\circ\text{C}$ , 滴加  $\text{TiCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.4 mmol/2 mL) 溶液, 并与  $-15\sim -20^\circ\text{C}$  搅拌 2 h 将反应液倒入预先冰盐浴冷却的 剧烈搅拌的 9 mL 水、61 mL 乙腈和 18.5 g 碳酸氢钠混合物中 抽滤去除不溶物 滤液浓缩, 用 50 mL 氯仿提取, 无水硫酸钠干燥 过滤, 减压蒸去溶剂得到粗品 硅胶柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇), 得到 924 mg 淡黄色粘稠液, 产率 51%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz): 2.05 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.72 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.70 (m, 1H, 5-H), 7.23 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 11.05 (br s). MS (ESI): 282 ( $M + 1$ ).

#### 1-(1-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮-5-基) 尿嘧啶 (8):

924 mg (3.22 mmol) 化合物 (7) 溶于饱和氨甲醇溶液, 混匀后放置冰箱 ( $5^\circ\text{C}$ ) 3 d, TLC 检测, 原料消失 减压浓缩后, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇), 得到 489 mg 淡黄色粘稠液, 产率 62%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$ , 500 Hz): 1.95 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.20~3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H). MS (ESI): 240 ( $M + 1$ ).

## 参 考 文 献

- 1 张亮仁, 于宏武, 张礼和 核酸的药物化学 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997
- 2 Chamberlin A R, Chung J Y L. Synthesis of Optically Active Pyrrolizidinone (+)-Heliotridine J.

- Amer. Chem. Soc., 1983, 105: 3 653~ 3 658
- 3 Hubert J C, Wijnberg J B, Speckamp W N. NaBH<sub>4</sub> Reduction of Cyclic imides Tetrahedron, 1975, 31: 1 437~ 1 441
- 4 Nishitani T, Horikawa H, Iwasaki T. Synthesis of 5-fluorouracil Derivatives having N-Acylazacycloalkanes and Lactams J. Org. Chem., 1982, 47: 1 706~ 1 712
- 5 靳立人, 叶剑良, 谢泳等. 新型光活性多羟基氮杂核苷类似物的合成 高等学校化学学报, 1998, 19 (8): 277~ 298
- 6 Sakanaka O, Ohnori T, Kozaki S et al. Synthetic Approach toward Antibiotic Ezomycines III: Synthesis of a Protected Derivative of the Octose Moiety. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, 60: 1 057~ 1 062

## Synthesis of Hydroxyethylpyrrolidonyluracil

Jin Liren Xie Yong Shi Jianghong Xu Bingxiong Huang Peiqiang

(Dept. of Chem., Xiamen Univ., Xiamen 361005)

**Abstract** Synthesis of a novel aza-nucleoside analogue, 1- (1- (2-hydroxyethyl) -2-pyrrolidon-5-yl) -uracil (**8**), was described. The intermediate (**6**) was obtained by acylation of 2-aminoethanol with succinic anhydride, followed by cyclization, reduction and alkoxylation. Condensation of (**6**) with TMU in presence of TiCl<sub>4</sub> produced 1- (1- (2-acetoxyethyl) -2-pyrrolidon-5-yl) -uracil (**7**). Deacylation of (**7**) gave final product (**8**).

**Key words** Nucleoside analogue, Pyrrolidone, Uracil